DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LIMA

Observaciones Preliminares de la Farmacodinamia del Toé

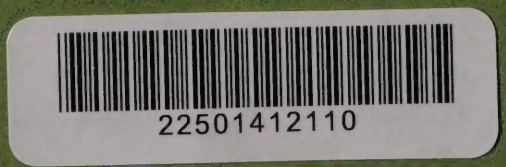
Por

CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA

Actualidad Médica Peruana T. II, Pág. 482 - 1937

LIMA - PERU

EDIT. LUMEN S. A.-1105


22501412110

WELLCOME LIBRARY
pam
QK 766
1937
G 98 o

OBSERVACIONES PRELIMINARES DE LA FARMACODINAMIA DEL TOÉ

Wellcome Library

Por CARLOS GUTIERREZ - NORIEGA

(Trabajo del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas)

El toé es una de las plantas más interesantes de la región amazónica. La infusión de sus hojas mezcladas con las de ayahuasca —otro vegetal de extraordinarias propiedades farmacológicas de aquel territorio— es utilizada por los indios por sus efectos sobre el sistema nervioso. El toé es indudablemente uno de los singulares y poderosos agentes de la hierobotánica nativa.

En un trabajo precedente hemos estudiado la influencia de sus extractos acuosos sobre la motilidad voluntaria de diferentes animales. Fué sumamente interesante demostrar que producía un estado de intensa inhibición psicomotriz semejante al de la intoxicación bulbocapnínica.

Debemos de recordar que **H. De Jong**, y posteriormente **H. De Jong** y **H. Baruk**, descubrieron que uno de los alcaloides de la Corydalis Cava, la bulbocapnina, reproduce en los animales un estado de sideración conativo-motriz similar en todos sus detalles al que se observa en la catatonia humana, comprendiendo el negativismo, las hiperquinesias, (estereotipias, impulsiones, manerismo) y disturbios órgano-vegetativos. Este hallazgo ofrece un gran interés, así en el terreno farmacológico como en el psiquiátrico.

En 1930, **De Jong** y **Baruk** reunieron sus numerosas investigaciones en una obra que hoy es clásica, La Catatonie Experimentale par la Bulbocapnine (Masson & Cía, París). Los trabajos desde entonces se han proseguido. Cada día se descubren nuevas formas de catatonia. En el orden farmacológico sólo se conocen tres: la catatonia bulbocapnínica, la catatonia de la cumarina y la catatonia del toé, descrita ésta última por primera vez por nosotros en una comunicación a las Jornadas Neuropsiquiátricas de Santiago de Chile, en 1937.

En este estudio no vamos a tratar de los efectos del toé sobre la motilidad, o sobre el sistema nervioso en general —cuestión que ya hemos desarrollado en la contribución antes citada— sino de una serie de acciones farmacodinámicas secundarias, sobre la respiración, presión arterial, movimientos intestinales y metabolismo.

Hemos utilizado como material de investigación, un extracto acuoso seco. La dosis media empleada fué de un centígramo de extracto por kilogramo de peso. El animal de experimentación ha sido siempre el perro anestesiado por somnífeno o cloralosa.

EFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL

Cuando se inyecta por vía endovenosa una solución de extracto acuoso de toé obtenemos, por lo regular, un descenso de la presión arterial. Este resultado no es constante. Así, en la experiencia cuyo gráfico encontramos en la figura 2, obsérvase una caída rápida y profunda de la presión arterial. En la mayoría de casos en los que se presenta este resultado, la presión se mantiene muy baja durante unos 15 ó 30 minutos; luego se inicia una lenta y progresiva elevación.

En otra serie de experiencias no se ha manifestado, después de la inyección endovenosa del extracto, una modificación apreciable de la presión.

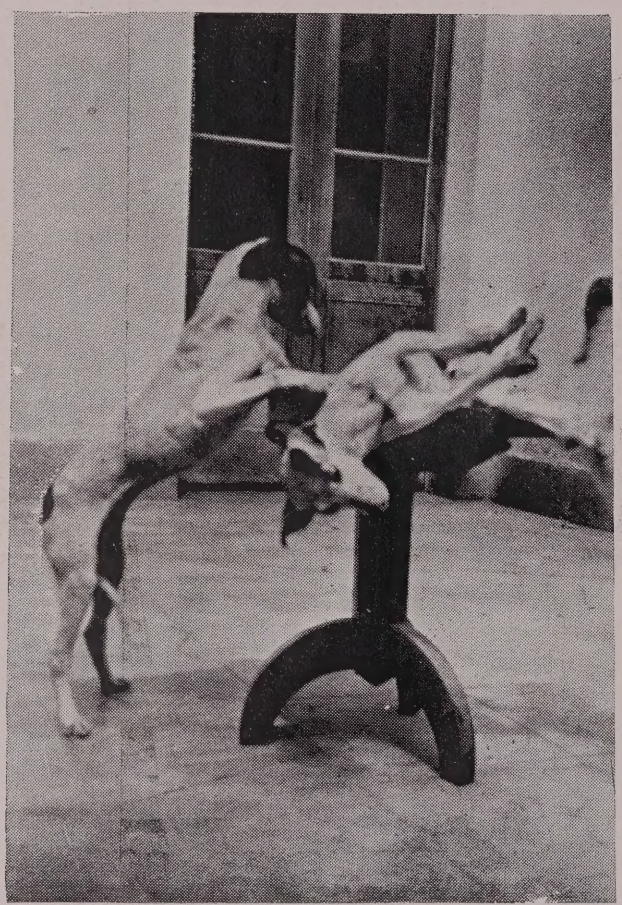


Fig. 1
Perros en estado catatónico por inyección endovenosa de extracto de toé.

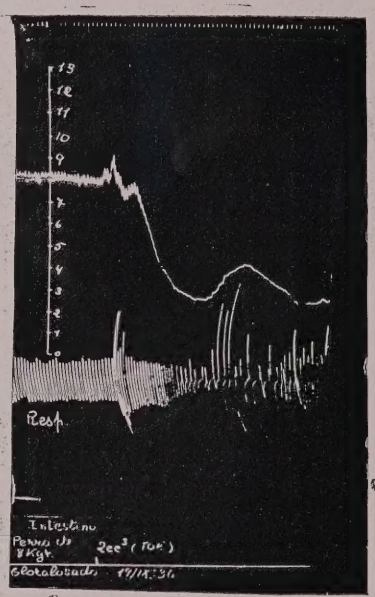


Fig. 2
Acción hipotensora del toé. En orden sucesivo, presión arterial respiración e intestino. Tiempo. 6".

Por ejemplo, en aquella cuyo resultado encontramos en la figura 3, apenas se advierte un leve descenso después de inyectar 0.01 gr. por Kgr. de peso, de extracto de toé.

Si establecemos una relación entre los resultados positivos y negativos (hipotensión o carencia de modificación de la presión) encontramos que están en la relación de 2 a 1; es decir, el número de experiencias en las que se manifiesta caída de la presión arterial es el doble de las experiencias en las cuales no se produce un descenso de aquella.

En muchos casos observamos una caída muy lenta y leve de la presión.

En todas estas investigaciones hemos utilizado perros anestesiados por cloralosa o por somnífeno y la presión fue determinada por medio del manómetro de Ludwig.

Acerca del mecanismo de la hipotensión determinada por este fármaco aun no es posible llegar a una conclusión definitiva. Por el momento podemos, sin embargo, señalar las siguientes observaciones: la hipotensión no se produce por intermedio del sistema nervioso vegetativo. El simpático conserva su excitabilidad, la excitación del gran esplácnico o de las fibras postgnaglionares del plexo solar, produce siempre un aumento de presión arterial. Pequeñas dosis de adrenalina, como se advierte en la figura 7. determinan el efecto hipertensivo acostumbrado en el animal toeizado. No hay, en consecuencia, inversión de la acción de la hormona médulo-suprarrenal. De otro lado, el nervio vago conserva su excitabilidad. Su excitación (véase la figura 8) condiciona siempre hipotensión y bradicardia. La doble vagotomía no

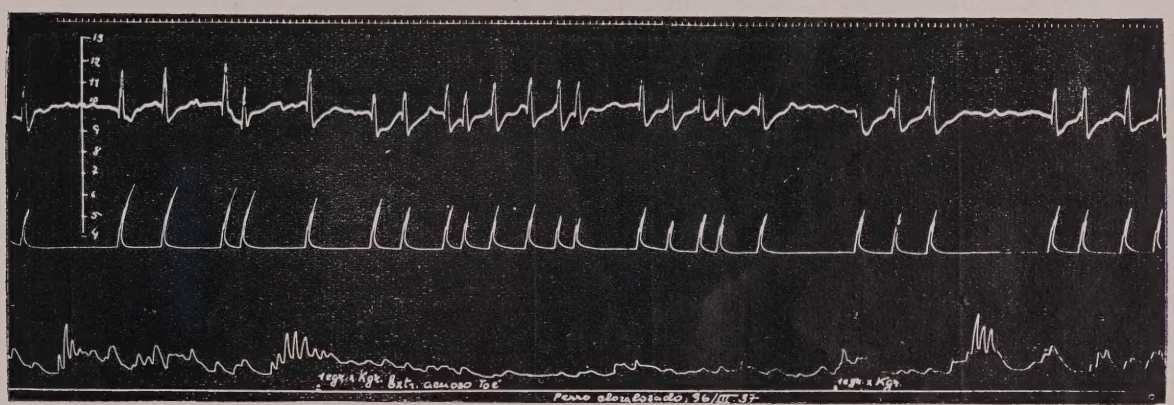


Fig. 3

Perro cloralosado. En orden sucesivo, presión arterial. respiración e intestino. En la linea correspondiente a la señal eléctrica se indican las inyecciones de toé.

produce la recuperación de la presión en los casos en que el extracto que estudiamos haya producido su descenso. Tampoco la atropina contrarresta esta acción hipotensiva.

Estos resultados nos permiten afirmar que la caída de la presión arterial no es originada por un bloqueo farmacológico del simpático ni por un estímulo del parasimpático. Se trata posiblemente de una vasodilatación periférica.

En ningún caso se ha observado modificaciones de importancia del ritmo o de la frecuencia del corazón.

EFECTOS SOBRE LA RESPIRACION

En la mayoría de los experimentos que hemos verificado para estudiar la acción del toé sobre los movimientos respiratorios comprobamos un efecto depresivo. Por lo general disminuye la amplitud de los movimientos. Otras veces, como se puede observar en la figura 5, disminuye a la vez su amplitud y su frecuencia. La caída de la presión arterial que simultáneamente se pro-

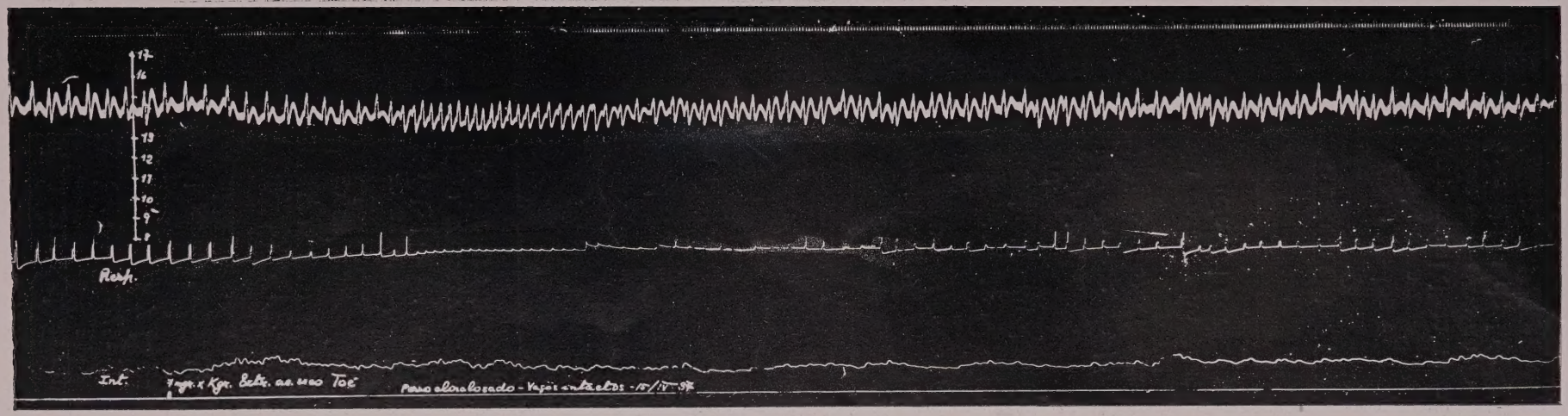


Fig. 4

Perro cloralosado. De arriba abajo: presión arterial, respiración e intestino. Obsérvese el efecto depresivo del toé sobre la respiración. Tiempo, 6".

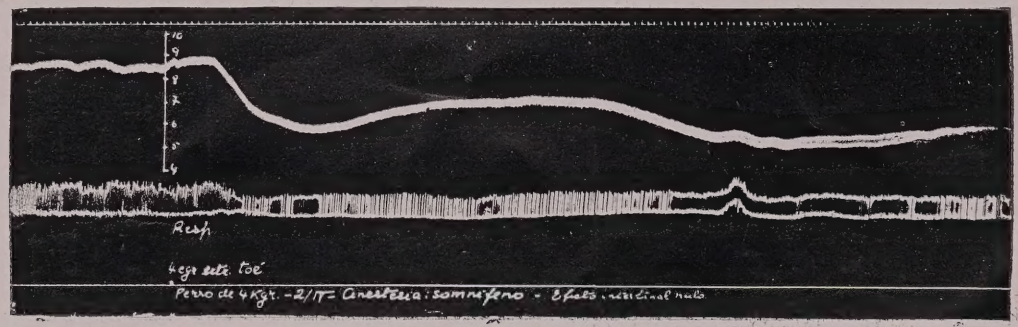


Fig. 5

Perro anestesiado al samnifeno. Arriba presión arterial, debajo el neumograma. Acción depresiva del toé sobre la respiración.

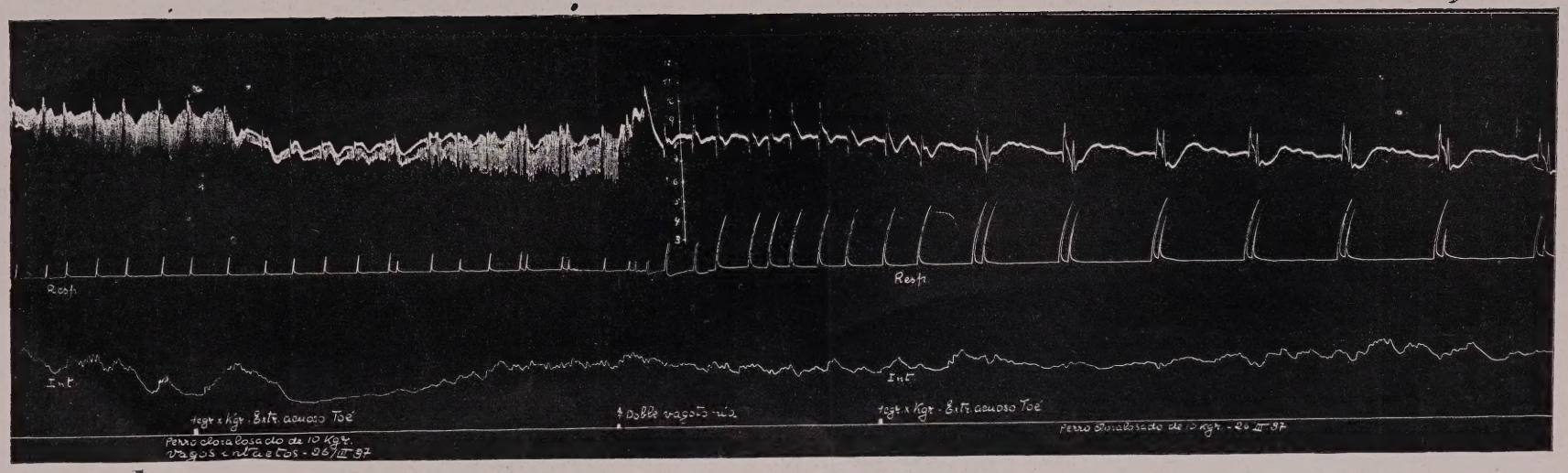


Fig. 6

Perro cloralosado. En orden sucesivo, presión arterial, respiración e intestino. Demostración del efecto depresivo y arritmizante sobre la respiración. La presión desciende apesar de la doble vagotomia. Ningún efecto intestinal.

duce debería suscitar, por el conocido reflejo seno-carotídeo, una intensificación en amplitud y número de los movimientos respiratorios; sin embargo, la mengua de aquellos en muchos casos se manifiesta, lo cual nos indica que el toé posee una acción deprimente sobre el centro respiratorio o sobre alguno de los otros factores funcionales que regulan su ritmicidad.

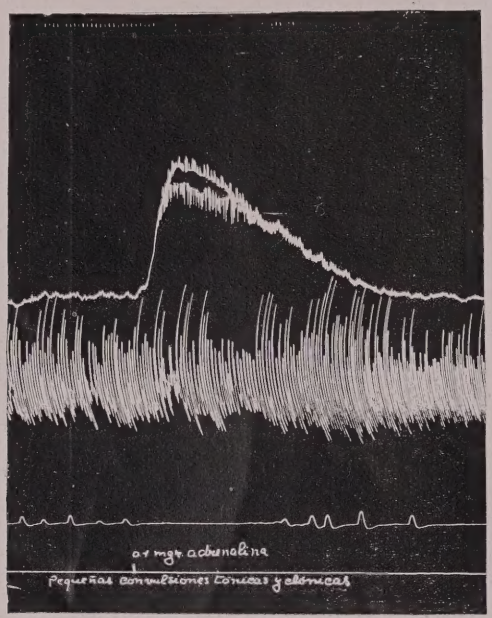


Fig. 7

Perro cloralosado. Efecto de la adrenalina (0.0001 gr.) en el perro hipotenso por una inyección anterior de toé. En orden sucesivo, presión arterial, respiración e intestino. El neumograma se ve alterado por algunas convulsiones ceónicas.

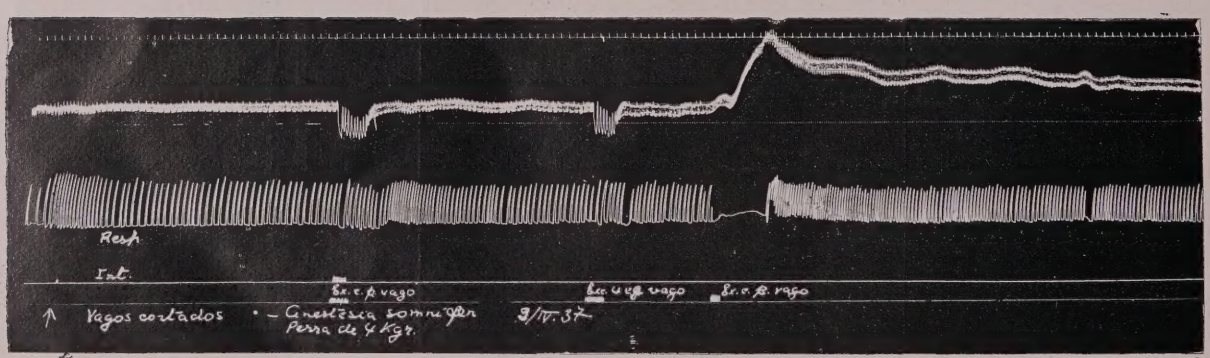


Fig. 8

Perro anestesiado por el somnífeno. En orden sucesivo, presión, respiración e intestino. Excitaciones eléctricas vagales indicadas por la señal inferior. Obsérvase que así el cabo periférico como el central conservan su excitabilidad.

En la figura 2 también observamos que, a continuación de un brevísimo período de polipnea, se manifiesta un notable estado bradipnéico, a pesar de la gran caída de presión arterial. En la figura 4, en la cual una inyección endovenosa de 7 miligramos por Kgr. de peso apenas determina algún disturbio de la presión, se percibe una disminución notable de la amplitud de los movimientos respiratorios. Finalmente, en la experiencia cuyo resultado

encontramos en la figura 3, se observa también una mengua de la amplitud de los movimientos respiratorios por una primera inyección, de un centígramo por Kgr. de peso de extracto; una segunda inyección de igual dosis no intensifica este efecto.

En un pequeño número de experimentos no hemos encontrado modificaciones respiratorias al practicar la inyección del extracto.

En la mayoría de experiencias se encuentra que la depresión de los movimientos respiratorios es durable.

En algunos casos raros ha sido dable observar perturbaciones del ritmo, el cual después de la inyección del extracto se tornaba irregular, con tendencia a la periodicidad. En algunos casos hasta ha podido demostrarse un esbozo de respiración tipo Cheyne-Stokes.

En la figura 6 encontramos un ejemplo de las alteraciones del ritmo respiratorio suscitadas por el toé. Después de la primera inyección endovenosa, de 1 cgr. por Kgr., la respiración se deprime y luego adquiere un ritmo periódico. La sección consecutiva de ambos neumogástricos aumenta la amplitud respiratoria, pero la alteración del ritmo persiste.

EFECTOS SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL

La acción de los extractos de toé sobre la motilidad del intestino es uno de los aspectos más interesantes de la farmacodinamia de esta planta, pues en el curso del efecto catatonizante se manifiestan tenesmo, cámaras líquidas o sólidas en algunos casos, y, aparentemente, un sufrimiento intenso del animal determinado por un estado congestivo y por las contracturas de la última parte del tramo intestinal.

El estudio de la acción del toé sobre la musculatura lisa merece, en consecuencia, consideraciones especiales. Aquí sólo vamos a describir hechos de índole general.

Las manifestaciones enteromotrices no son inmediatas. Generalmente después de 15 minutos o de media hora ellas se inician. Si la experiencia se verifica en un perro no anestesiado, los disturbios catatónicos se manifiestan primero y luego, cuando aquellos disminuyen de intensidad, se observa la aparición del tenesmo. En los perros anestesiados, en primer lugar se manifiestan las alteraciones de la presión arterial, sin que en el intestino se advierta ninguna modificación. Después de un período más o menos largo, por lo regular en el curso de la segunda hora, aparece la intensificación del peristaltismo.

A fin de tener una idea de la sucesión de los fenómenos vamos a describirlos según su orden cronológico de manifestación:

Experiencia del 26/III/37.—Perro de 5 Kgr. Se le inyectó endovenosamente una solución de toé en la proporción de 2 cgrs. de extracto acuoso por Kgr. de peso. Un minuto más tarde el animal se muestra asténico, indiferente al ambiente y yace inmóvil en una actitud de abandono. Si se le coloca en posiciones incómodas o inestables las conserva sin dar señal de iniciativa psicomotriz. Algunos minutos después disminuye la inhibición catatónica, el animal consigue librarse de las actitudes que se le imponen, pero aún permanece inmóvil, completamente indiferente e incapaz de toda iniciativa motora. Una segunda dosis de 0.01 gr. por Kgr. aumenta el estado de hebetúd.

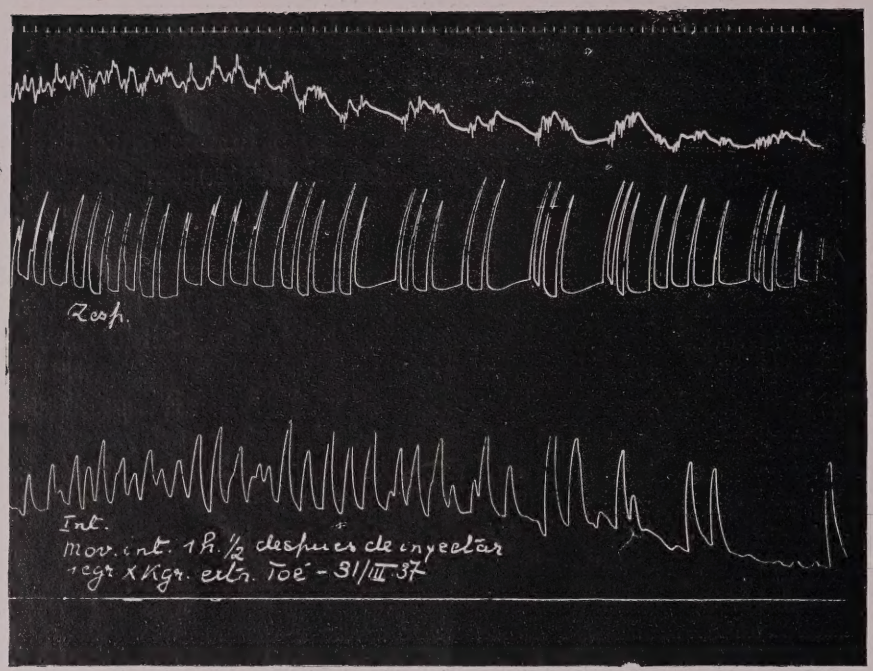


Fig. 9

Perro anestesiado por cloralosa. En orden sucesivo, señal de tiempo, presión, respiración e intestino. Este trazado ha sido tomado hora y media después de la inyección de toé.

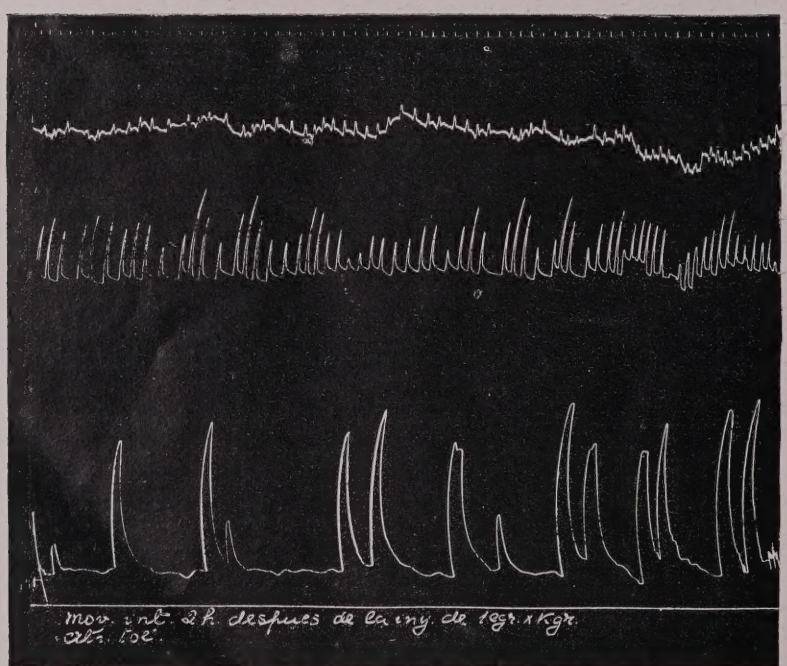


Fig. 10

Continuación de la experiencia precedente, media hora más tarde. Obsérvese la intensificación de los movimientos intestinales.

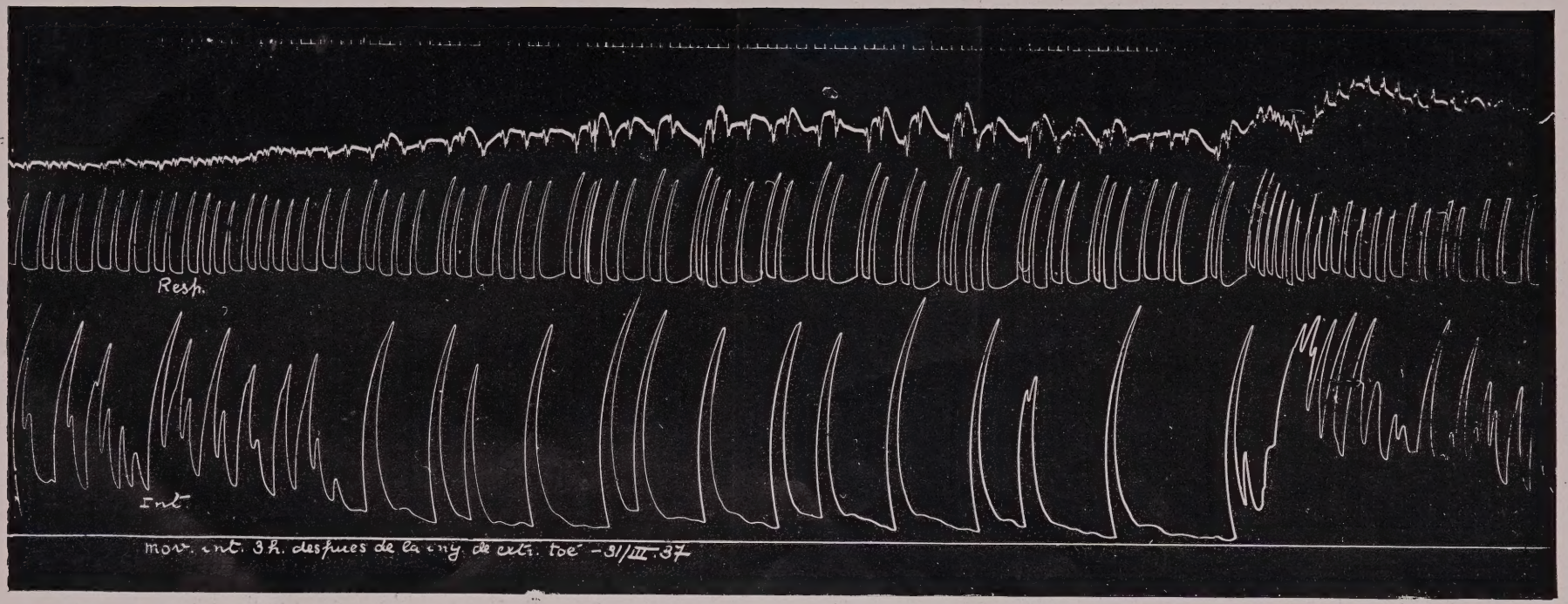


Fig. 11

Continuación de la experiencia anterior. Los movimientos intestinales son aun más amplios.

Al mismo tiempo se suscita un temblor generalizado que desaparece algunos minutos después. Se le inyecta luego una tercera dosis igual a la precedente. La reacción catatónica se intensifica. Sólo después de 30 minutos de la primera inyección se manifiesta por primera vez el tenesmo. A los 40 minutos éste es muy intenso y doloroso, con expulsión de una mucosidad sanguinolenta. El estado de atontamiento y de postración se hace muy marcado. El tenesmo es intensísimo. El animal casi no puede tenerse en pie. Su reacción catatónica es al mismo tiempo manifiesta, pero no tan perfecta como al iniciarse la experiencia. La muerte sobreviene algunas horas más tarde.

Este resultado no siempre es idéntico en todos los casos. Hay animales que se catatonizan con débiles dosis de extracto y que presentan escaso tenesmo; otros, por el contrario, requieren dosis más elevadas para llegar al estado de sideración de la iniciativa motriz —y tal es el animal de la experiencia antes descrita—, y en este caso el tenesmo es considerable y se acompaña de un efecto tóxico general.

En otros muchos casos hemos observado que el toé tiene efectos emetizantes. Los nativos del bajo Amazonas lo emplean, mezclado a la ayahuasca, a dosis emetizante.

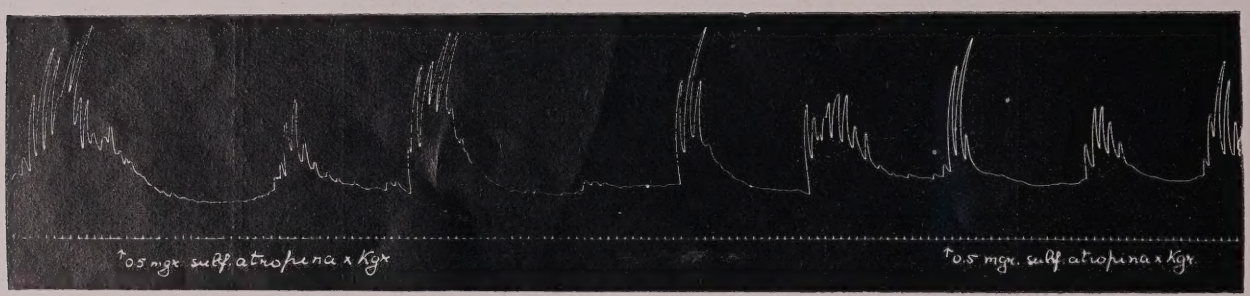


Fig. 12

Perro cloralosado. Intensos movimientos entéricos determinados por el toé. La atropina no los suprime.

En otra serie de experimentos hemos estudiado el efecto del toé sobre el intestino in situ e in vitro. En el primer caso utilizamos el método del balón elástico y perros anestesiados por cloralosa o por somnífeno.

Por lo regular, después de la primera inyección de la droga no se observa ninguna modificación. Como ya hemos observado —y esto en concordancia con los resultados obtenidos en animales no anestesiados— la intensificación de los movimientos entéricos es tardía. Así, en las experiencias correspondientes a las figuras 2, 3 y 4 no se descubre ninguna alteración. En cambio, en las figuras 9, 10 y 11, encontramos una intensificación notable del peristaltismo del ileón determinada por una simple dosis de 0.01 gr. por Kgr. de peso. En la figura 9, que representa la situación hora y media después de la inyección, los movimientos entéricos son ya bastante amplios. En la figura 10, media hora mas tarde, lo son aún mucho más. Finalmente, en la figura 11, a las tres horas de la inyección del extracto, la intensificación del peristaltismo ha llegado a su punto culminante.

Es interesante observar que al mismo tiempo se observa una pronunciada congestión del intestino. Esto no indica que la acción excitomotriz sobre este órgano no se efectúa por intermedio del sistema nervioso parasimpático sino directamente sobre la musculatura misma, o sobre los plexos nerviosos

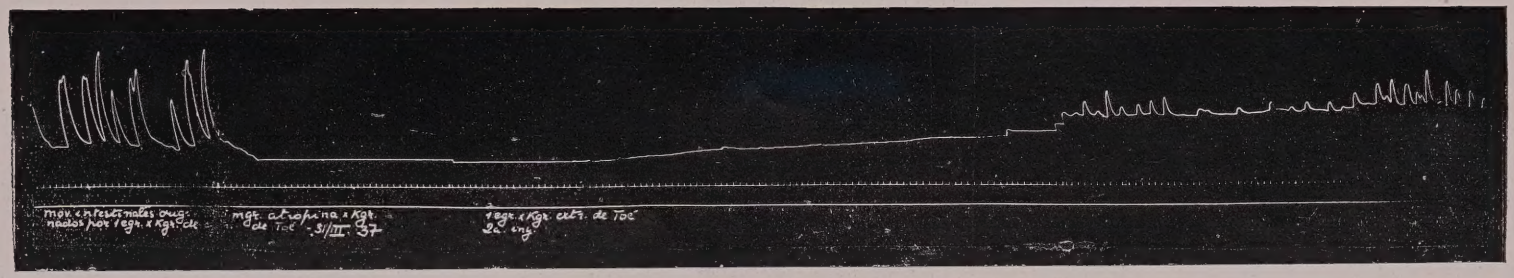


Fig. 13

Movimientos entéricos producidos por una débil dosis de toé suprimidos por la atropina y restituídos por una segunda inyección de toé.

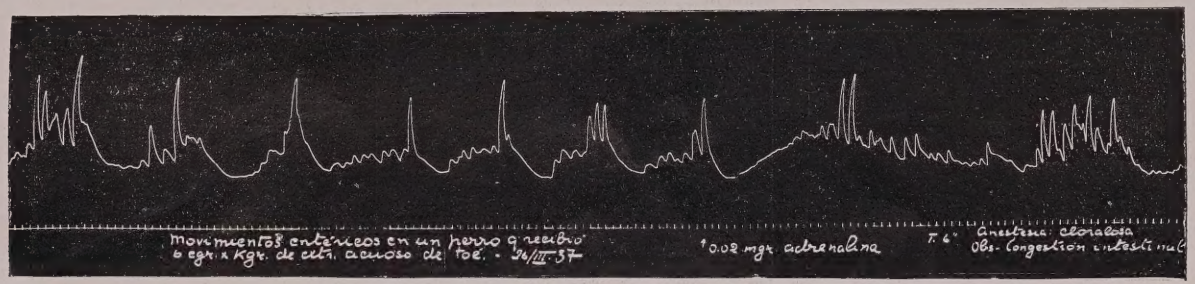


Fig. 14

Trazado de movimientos intestinales provocados por el toé. Una pequeñísima dosis de adrenalina, 0.00002 grs., apenas suscitan un leve efecto inhibidor.

intramurales. Efectivamente, la atropina, a la dosis de medio milígramo por kilo de peso, no suprime el peristaltismo originado por el toé. Así, en la figura 12, una primera inyección de la dosis indicada de atropina, ni siquiera disminuye la hipermotilidad entérica que en este caso fue determinada por una inyección de 0.06 gr. por kilo de extracto de toé, verificada algunas horas antes. Una segunda inyección de atropina tampoco suprime la excitación peristáltica. En algunos casos, si la dosis de toé ha sido poco elevada (0.01 gr. por Kgr.) la atropina puede suprimir el efecto del toé, como se puede apreciar en la figura 13; pero una segunda inyección de toé consigue suscitar nuevamente los movimientos.

De estas experiencias se infiere que la acción excito-enteromotriz del toé no se debe a una estimulación de las terminaciones del neumogástrico, sino a una irritación directa sobre el músculo liso del intestino, o sobre las terminaciones sensitivas de dicho órgano.

La adrenalina, que goza de un efecto inhibidor tan intenso sobre la motilidad intestinal, no siempre consigue inhibir los efectos peristálticos del toé, como puede advertirse en la experiencia correspondiente a la figura 14.

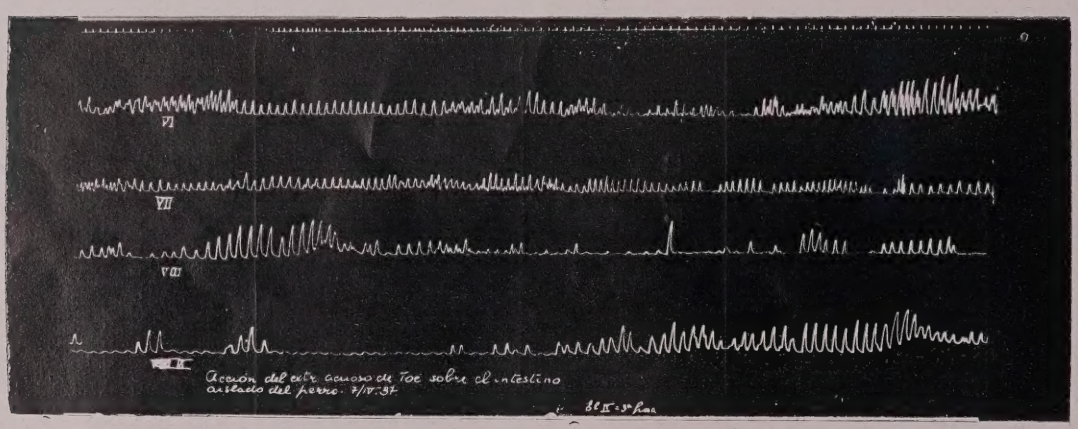


Fig. 15

Enterogramas de asa intestinal de perro aislada y perfundida con solución de Ringer-Locke. El extracto de toé fué agregado a la solución perfusora previamente. Obsérvese el progresivo incremento del peristaltismo.

Finalmente, una confirmación más de la naturaleza de este efecto excito-enteromotriz fué aportada en las experiencias sobre intestino aislado, utilizando para la obtención de los trazados el método de la perfusión artificial y del balón elástico. Aquí, como en las experiencias de intestino in situ, tampoco el efecto fué inmediato. Solo a partir de la primera hora, después de haber agregado al líquido de perfusión 0.02 grs. de extracto de toé, se inician débiles movimientos entéricos, los cuales se van incrementando progresivamente hasta adquirir su máxima intensidad en la tercera hora. En la figura 15, que nos ofrece el resultado de una de estas experiencias, observamos la intensificación progresiva de los enterogramas VI, VII, VIII y IX. El último corresponde a la tercera hora después de la irrigación con toé y a la 3.5 h. después del aislamiento.

EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO

El consumo de oxígeno, antes y después de la inyección de extracto de toé, ha sido estudiado en una serie de cuatro perros en el metabolímetro de Benedickt. Los animales de experiencia fueron anestesiados con cloralosa y la inyección de toé se hizo por vía endovenosa. La comparación de los trazados antes y después de la inyección no revela cambio apreciable, por lo menos durante las primeras horas. Se puede afirmar que el toé no determina ninguna alteración inmediata del consumo de oxígeno.

AYAHUASCA Y TOE

Ya hemos señalado que los indios del Amazonas utilizan, con el propósito de provocar estados psicocinéticos y estímulos psicomotrices, una infusión de hojas de ayahuasca y de toé.

La primera, como lo han demostrado diversas investigaciones y como lo hemos podido comprobar también en nuestras experiencias, es una de las plantas de efectos neuroestimulantes más extraordinarios. Los perros que han recibido una inyección de extracto de ayahuasca manifiestan un estado de inquietud y de sobreexcitación extremos.

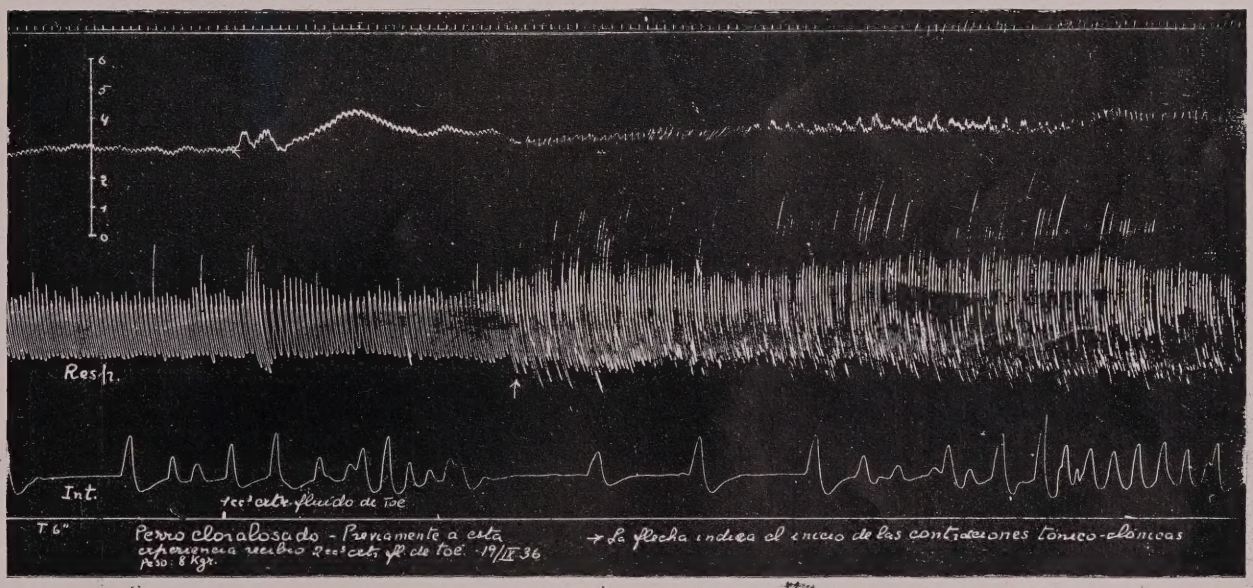


Fig. 16

Perro cloralosado. En orden sucesivo, presión, respiración e intestino. En la parte superior, señal de tiempo, 6". Los movimientos peristálticos fueron originados por una inyección de toé verificada antes de la impresión de este trazado. Una segunda inyección, de 1 cm3. de extracto fluído, determina la aparición de contracciones tónico-clónicas, principalmente clónicas, que producen una alteración de neumograma.

Dadas las referencias del folk-lore y los resultados experimentales creímos conveniente hacer un estudio simultáneo de ambas plantas. A los perros catatonizados por el toé les inyectamos extracto fluído de ayahuasca y a los perros sobreexcitados por este último producto les inyectamos extracto de toé. En ninguna experiencia, sin embargo, hemos encontrados un efecto

antagonista. Al contrario, muy frecuentemente se suscitaban efectos tóxicos. Esta es, no obstante, una cuestión que merece un estudio más detenido; la observación que anotamos sólo debe considerarse como una mera experiencia preliminar.

Es indudable que los efectos de estas dos plantas de la farmacopea amazónica son completamente distintos. El toé produce siempre inhibición motriz, hebetúd, catatonia; la ayahuasca suscita siempre una reacción hipercinética y, según lo que se puede deducir por los movimientos expresivos de los perros estudiados, también una intensa excitación psíquica. Sólo en una experiencia —que ha sido verdaderamente excepcional— el toé determinó en un perro anestesiado a la cloralosa contracciones tónicas y clónicas muy intensas. Este resultado está expresado en la figura 16. La flecha nos indica el inicio de las convulsiones. Es posible que a determinada dosis, y bajo la influencia de circunstancias que aún no hemos conseguido determinar, el toé actúe como una substancia convulsivante.

Antes de terminar debo expresar mi más vivo agradecimiento al doctor Eduardo Cánepa que desde Iquitos me remitió el toé que hemos utilizado en este trabajo, así como diversos datos de singular importancia correspondientes a su folk-lore.

CONCLUSIONES

1.—En una serie de 30 perros se han estudiado los efectos del extracto acuoso de toé sobre la presión arterial, respiración, motilidad intestinal y metabolismo.

2.—Sobre la presión arterial producen un efecto hipotensor, que no es constante cuando se utilizan pequeñas dosis. A dosis elevadas el efecto hipotensivo siempre se verifica.

3.—Esta caída de la presión arterial no se efectúa por modificaciones del tono neurovegetativo. El punto de acción del principio hipotensivo del toé seria periférico.

4.—Sobre la respiración produce el toé un efecto depresivo; disminuye la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios. En raros casos éstos se hacen irregulares.

5.—Sobre el intestino, in situ o aislado el toé produce congestión e intensifica el peristaltismo. Esta acción intestinal, por oposición a las acciones sobre la presión y respiración que son inmediatas, es tardía.

6.—En los perros no anestesiados el toé produce tenesmo.

7.—El efecto excito-enteromotriz no se efectúa por intermedio del sistema parasimpático. Se trata, al parecer, de un estímulo directo sobre el músculo liso.

8.—No determina el toé ningún efecto inmediato sobre el metabolismo.

BIBLIOGRAFIA

Carlos Gutiérrez-Noriega.—Catatonia experimental en los perros producida por los extractos de toé. Jornadas Neuropsiquiátricas de Santiago de Chile, 1937.